Pseudomonas aeruginosa'ya Bağlı Olarak Gelişen ve Komplikasyonlarla Seyreden Nozokomiyal Prostetik Kapak Endokarditi Olgusu

A Case of Nosocomial Prosthetic Valve Endocarditis Due to Pseudomonas aeruginosa *Associated With Complications*

Salih Cesur, Esra Kaya-Kılıç, Ülkü Öztoprak-Siyah, Çiğdem Ataman-Hatipoğlu, Metin Özsoy, Oğuzhan Yıldız, Sami Kınıklı

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Özet

Pseudomonas aeruginosa infektif endokarditin nadir bir nedenidir. *P. aeruginosa* endokarditlerinin mortalite oranı yüksektir ve komplikasyonlar sıktır. Bu bildiride, 37 yaşında bir erkek hastada mitral ve aort kapak replasmanı sonrasında *P. aeruginosa*'ya bağlı olarak gelişen bir nozokomiyal sol kalp endokarditi olgusu sunuldu. İntrakraniyal hematom, dalak infarktı ve persistan bakteriyemiyle seyreden olgu fatal olarak sonlandı.
Klimik Dergisi 2020; 33(1): 91-4.

Anahtar Sözcükler: Endokardit, *Pseudomonas aeruginosa*.

Abstract

Pseudomonas aeruginosa is a rare cause of infective endocarditis. Mortality rate of infective endocarditis due to *P. aeruginosa* is high and is often associated with complications. In this report, we present a 37-year-old male who developed nosocomial left sided endocarditis due to *P. aeruginosa* after mitral and aortic valve replacement. A fatal course was observed following intracranial hematoma, splenic infarct and persistent bacteremia.
Klimik Dergisi 2020; 33(1): 91-4.

Key Words: Endocarditis, *Pseudomonas aeruginosa*.

Giriş

İnfektif endokardit (İE), kalbin endokardiyal yüzeyinin infeksiyonu olup, sıklıkla kalp kapaklarını etkilemekle birlikte, septal defektleri veya mural endokardı da tutabilir. İE, nadir görülmesine karşın, tanı ve tedavisi güç, mortalite ve morbidite oranı yüksektir. İE olgularının %80'inin etkeni, Gram-pozitif bakterilerden streptokok ve stafilokok türleridir. Gram-negatif çomaklar sıklıkla erken prostetik kapak İE'sinde izole edilir (1).

Pseudomonas aeruginosa'ya bağlı gelişen yapay kapak endokarditi nadiren görülür ve sıklıkla komplikasyonlarla seyreder. *P. aeruginosa* endokarditi İE'lerin yaklaşık %3'ünden sorumludur. Toplum kaynaklı çoğu olguda damar içi ilaç kullanımıyla ilişkilidir. Uygun antimikrobiyal tedaviyle birlikte bazı olgularda erken cerrahi girişim gerekebilir (2,3).

Bu bildiride, intrakraniyal hematom ve dalak infarktı komplikasyonlarıyla seyreden *P. aeruginosa*'ya bağlı nozokomiyal prostetik kapak endokarditi gelişen 37 yaşında bir erkek hasta sunuldu.

Olgu

Yaklaşık üç hafta önce başka bir merkezde aort ve mitral kapak hastalığı nedeniyle prostetik mitral ve aort kapak replasmanı uygulanan 37 yaşındaki erkek hasta 6 gündür devam eden ve 38.5°C'ye kadar yükselen ateş, baş ağrısı ve eklem ağrısı şikayetleriyle acil servise başvurdu. Epikrizinden yattığı merkezde diş apsesi ne-

ORCID iDs of the authors: S.C. 0000-0003-4960-7375; E.K.K. 0000-0002-3270-4841; Ü.Ö.S. 0000-0002-8068-1963; Ç.A.H. 0000-0002-1104-8232; M.Ö. 0000-0003-1515-8129; O.Y. 0000-0002-2880-7418; S.K 0000-0002-9661-7851

Cite this article as: Cesur S, Kaya-Kılıç E, Öztoprak-Siyah Ü, *et al*. [A case of nosocomial prosthetic valve endocarditis due to Pseudomonas aeruginosa associated with complications]. *Klimik Derg*. 2020; 33(1): 91-4. Turkish.

Yazışma Adresi / Address for Correspondence:
Salih Cesur, Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara, Türkiye
E-posta/E-mail: scesur89@yahoo.com

(Geliş / Received: 16 Temmuz / July 2019; Kabul / Accepted: 21 Kasım / November 2019)
DOI: 10.5152/kd.2020.18

deniyle ampisilin-sulbaktam tedavisi başlandığı, karbapenem ve diğer geniş spektrumlu antibiyotiklerin kullanılmadığı öğrenildi. Fizik muayenede, vücut sıcaklığı 37.7°C, nabız 88/dakika ve kardiyovasküler sistem muayenesinde mekanik kapak sesi mevcuttu. Diğer sistem muayeneleri doğaldı. Lökosit sayısı 10 370/mm^3, eritrosit sedimantasyon hızı 73 mm/saat, C-reaktif protein (CRP) 141.6 mg/lt, tam idrar tetkiki normaldi. Abdominal ultrasonografi (USG) ve posteroanterior akciğer grafisinde patolojik bulgu saptanmadı.

Hastanın yakın zamanda geçirilmiş prostetik kapak replasmanı ameliyatı öyküsü olması, yüksek ateşinin saptanması, diğer sistem muayenelerinin normal olması, eritrosit sedimantasyon hızı ve CRP değerinin yüksek olması nedenleriyle ön tanı olarak İE düşünüldü. Hasta tetkik ve tedavi amacıyla kliniğimize yatırıldı. Protez kapağı olması nedeniyle üç set kan kültürü alındıktan sonra İE ön tanısına yönelik ampirik olarak vankomisin 2×1 gr dozda İV ve gentamisin 3×120 mg İV başlandı.

Transtorasik ekokardiyografi (TTE)'de sol ventrikül yüzeyinde şüpheli vejetasyon saptandı. Tedavinin ikinci gününde yapılan transözofageal ekokardiyografi (TÖE)'de mitral kapak mekanik protez yapıda, posterior yaprakçıkta sol ventrikül yüzeyinden atriyuma doğru uzanan 1.3×0.9 cm boyutlarında vejetasyonla uyumlu kitle izlendi. Mekanik aort kapakta minimal aort yetmezliği saptandı.

Hastanın tedavi öncesi otomatize kan kültür sistemi (BacT/Alert®, bioMérieux, Marcy l'Etoile, Fransa) ile alınan üç set kan kültüründe *P. aeruginosa* izole edildi. VITEK® 2 (bioMérieux, Marcy l'Etoile, Fransa) otomatize mikrobiyolojik tanımlama ve antibiyotik duyarlılık sistemiyle *P. aeruginosa* suşunun amikasin, kolistin ve gentamisine duyarlı olduğu ve minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değerlerinin sırasıyla 4 mg/lt, ≤0.5 mg/lt ve 4 mg/lt olduğu; sefepim, seftazidim, meropenem ve imipeneme dirençli olduğu ve MİK değerlerinin sırasıyla 16 mg/lt, 16 mg/lt ve ≥16 mg/lt olduğu bulundu. Hastaya glomerüler filtrasyon hızına göre imipenem ve kolistin kombinasyon tedavisine geçildi.

Kalp ve Damar Cerrahisi konsültasyonunda cerrahi girişim önerilmedi. Hastaneye yatışında olan baş ağrısı yakınmasının tedavinin dördüncü gününde de devam etmesi üzerine yapılan kraniyal manyetik rezonans (MR) görüntülemesinde intrakraniyal hematom saptandı. Hematom yönünden tedavisi Nöroloji Kliniği tarafından düzenlendi. Tedavinin 21. gününde 38°C ateşinin olması üzerine çekilen abdominal USG'de splenik infarkt saptandı. Genel Cerrahi konsültasyonunda hastada operasyon düşünülmedi ve takibi önerildi. Hastanın tedavisinin 6 haftaya tamamlanması planlandı.

Kan kültüründe üreyen *P. aeruginosa* suşunun amikasine duyarlı olması nedeniyle tedaviye amikasin, imipenem ve kolistin üçlü kombinasyonu şeklinde devam edildi. Tedavinin üçüncü haftasında yapılan kontrol TTE'de vejetasyon saptanmadı; kontrol MR görüntülemesinde intrakraniyal hematomda küçülme olduğu saptandı. Tedavinin beşinci haftasında hastanın her gün akşama doğru 38°C'nin üzerine çıkan ateşleri oldu. Kan ve idrar kültürleri alındı; TÖE ve abdominal USG tetkikleri planlandı. Abdominal USG'de splenik infarkt boyutlarında değişiklik ve infarkt bölgesinde apse saptandı. Genel Cerrahi konsültasyonu tekrarlanan hastada cerrahi girişim düşünülmedi. TÖE'de sol atriyumu dolduran büyük vejetasyon saptandı.

Kan kültürlerinde *P. aeruginosa* üredi; izole edilen suş otomatize sistemle amikasin, gentamisin ve siprofloksasine duyarlı; meropeneme orta duyarlı, imipenem ve kolistine dirençli olarak bulundu. Tedavi meropenem ve amikasin kombinasyonu şeklinde düzenlendi. Tedavi altında ateşleri ve kan kültürlerinde çoğul ilaç dirençli (ÇİD) *P. aeruginosa* üremeleri devam eden hastaya Kalp ve Damar Cerrahisi konsültasyonu yapıldı. Tedavinin beşinci haftasında prostetik mitral kapak replasmanı ve vejetasyonun çıkarılması için hastaya cerrahi girişim uygulandı. Operasyon sonrası Yoğun Bakım Ünitesi'ne alınan hastanın genel durumu kötüleşti; kan kültüründe yine ÇİD *P. aeruginosa* üredi. Otomatize sistemle izole edilen suşun kolistin ve tobramisine duyarlı; amikasine orta duyarlı; sefepim, seftazidim, siprofloksasin, levofloksasin, imipenem, meropenem, netilmisin, piperasilin-tazobaktam ve gentamisine dirençli olduğu saptandı. Meropenem ve amikasin tedavisine kolistin eklendi. Genel durumu kötüleşen hasta tedavinin altıncı haftasında kardiyopulmoner arrest sonucu kaybedildi.

İrdeleme

Gram-negatif çomaklara bağlı endokarditler oldukça seyrek görülür. Son yıllarda çoğul ilaca dirençli veya yaygın ilaca dirençli infeksiyonlar ortaya çıkmasına rağmen, dirençli Gram-negatif çomaklara bağlı endokarditler nadirdir (4).

P. aeruginosa endokarditi için en önemli risk gruplarından biri damar içi ilaç kullanıcılarıdır; bu durumda sıklıkla sağ kalp endokarditi (triküspid ve pulmoner kalp kapakları) olur (2,3).

International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study (ICE-PCS) grubunun non-HACEK Gram-negatif çomakların etken olduğu endokarditlerin incelendiği çalışmasında, kesin endokardit tanısı konan 2761 hastadan 49 (%1.8)'unda HACEK grubu olmayan Gram-negatif çomaklara bağlı endokardit geliştiğini (20'si doğal kapak, 29'u protez kapak veya aletle ilişkili) bildirilmiştir. En sık görülen Gram-negatif bakteriler; 14 (%29) hastada *Escherichia coli* ve 11 (%22) hastada *P. aeruginosa* olarak bildirilmiştir. HACEK grubu olmayan Gram-negatif çomak endokarditi olan hastaların çoğunda (%57) sağlık bakımıyla ilişkili infeksiyon olarak ortaya çıkmış, eskiden bildirildiği gibi damar içi ilaç bağımlılığıyla ilişkili endokardit nadir (%4) olarak saptanmıştır. İmplante edilen endovasküler cihazlara bağlı gelişen endokarditler diğer endokardit nedenleriyle karşılaştırıldığında, sıklıkla HACEK grubu olmayan Gram-negatif çomak endokarditiyle ilişkili olduğu saptanmıştır (sırasıyla %29 ve %11 oranlarında). HACEK grubu olmayan Gram-negatif çomaklara bağlı endokardit hastalarında hastanedeki mortalite oranının, yüksek kardiyak cerrahi oranlarına rağmen yüksek olduğu bildirilmiştir. Cerrahi girişim uygulanan 25 hastada cerrahi girişim hastaneye yatışta uygulanmıştır. Cerrahi indikasyonları, 21 olguda kalp yetmezliği veya kapak regürjitasyonu, 16 olguda vejetasyon veya embolizasyon, 9 olguda myokard apsesi, 4 olguda persistan bakteriyemi, diğer 7 olguda başka nedenler olarak belirlenmiştir. Bazı olgularda cerrahi indikasyon için birden fazla neden saptanmıştır (5).

Bu olguda ilk vejetasyon saptandığında Kalp ve Damar Cerrahisi tarafından cerrahi girişim düşünülmemiş; ancak tedavinin beşinci haftasında sol atriyumu dolduran yeni bir vejetasyon saptanması, hastada uygun antimikrobiyal tedaviye rağmen yanıt alınamaması ve ateşlerinin devam etmesi nedeniyle cerrahi girişim uygulanmıştır. Cerrahi girişimdeki gecikmenin hastanın mortal seyretmesine katkısı olacağı bilinmektedir. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği İnfektif Endokardit ve Diğer Kardiyovasküler İnfeksiyonlar Çalışma Grubu'nun öncülüğünde yedi farklı kuruluşun yaptığı işbirliğinin ürünü olarak yakınlarda yayımlanan İnfektif Endokarditin Tanısı, Tedavisi ve Önlenmesi: Ulusal Uzlaşı Raporu'nda *"İE'li hastalarda antibiyotik tedavisine karşın ateş veya kültür pozitifliğinin 5-10 günden uzun sürmesiyle karakterize inatçı infeksiyonlarda veya infeksiyonun kapağın perianüler bölgesine yayılmasıyla apse, psödoanevrizma, fistül, atriyoventriküler blok vb. gelişmesi halinde infeksiyonun kontrol altına alınamadığını düşünülür. İnatçı infeksiyonlarda kan kültürü ve ekokardiyografik inceleme yinelenmeli, farklı odak açısından görüntülemeler yapılmalı ve damar içi kateterler değiştirilmelidir. Bu uygulamalara karşın ateşi ve özellikle kan kültürü pozitifliği devam eden ve bu duruma başka bir kaynak bulunamayan hastalar, erken kapak ameliyatı açısından değerlendirilmelidir. Güncel çalışmalarda, kan kültürü pozitifliğinin >48-72 saat sürmesinin de mortaliteyi artırdığı gösterildiği için, bu hastalarda da erken cerrahi yaklaşım yararlı olabilir"* denmektedir. Ayrıca *"Kalp yetmezliği veya ciddi kapak işlev bozukluğu gelişmesi halinde veya yapay kapak endokarditi, paravalvüler apse, intrakardiyak fistül, yineleyen sistemik embolizasyonlar, büyük hareketli vejetasyonlar, 5-7 günlük antibiyotik tedavisine karşın devam eden sepsis hali gibi durumlar olması halinde, hemen cerrahi girişim yapılması"* önerilmiştir (6).

P. aeruginosa endokarditi sıklıkla dalak, böbrek infarktı ve beyinde hemorajik emboliler gibi komplikasyonlarla seyredebilir. İntravenöz ilaç bağımlılarında sol kalp tutulumu ve bilateral tutulum gösteren endokardit olguları da bildirilmiştir (7,8).

P. aeruginosa endokarditlerin %3'ünden sorumludur. HACEK grubu dışında kalan Gram-negatif çomaklar içerisinde; *E. coli*'den sonra ikinci en sık endokardit etkeni *P. aeruginosa*'dır. *P. aeruginosa* endokarditinin diğer endokarditlerden ayırıcı bir özelliği yoktur; ancak echtyma gangrenosum varlığı klinik şüphe uyandırır. Komplikasyonları sıktır ve mortalite oranı %36 ile %60 arasında değişir. *P. aeruginosa*'ya bağlı sol kalp endokarditi oldukça nadirdir. Bu durum belirgin şekilde kardiyak veya ürolojik invazif girişimlerden sonra nozokomiyal olarak görülür. Dalak apsesi, nörolojik sekeller, kapak çevresinde halka ve perivalvüler apseler sık komplikasyonlardır. Sepsis, embolizasyon ve konjestif kalp yetmezliği gibi komplikasyonlar da gelişebilir (2). Sunduğumuz olguda nozokomiyal infeksiyonu düşündüren yapay kapak ameliyatı öyküsü mevcuttu ve komplikasyon olarak dalak infarktı ve intrakraniyal hematom gelişti.

ÇİD Gram-negatif çomaklara bağlı 5 endokardit olgusunun incelendiği bir olgu serisinde, olguların 3'ünün nozokomiyal, 2'sinin ise toplum kaynaklı olduğu, hastaların tamamında intrakardiyak prostetik cihazlar (2'sinde protez kapak, 3'ünde santral venöz kateter, 2'sinde "pacemaker") olduğu bildirilmiştir. Etkenler, 2 olguda yaygın ilaca dirençli (YİD) *P. aeruginosa*, bir olguda YİD *Acinetobacter baumannii*, bir olguda ÇİD *Burkholderia cepacia,* bir olguda ÇİD *E. coli* olarak bildirilmiştir. Olguların 3'ünde cerrahi tedavi gerekirken, tıbbi tedavi uygulanan olgularda kolistin ve karbapenem kombinasyonu uygulanmıştır. Olguların 3'ünde bakteriyemi tedaviyle ortadan kalkmış, 4 olgu ise kaybedilmiştir (4).

İE tanısında Duke tanı ölçütleri kullanılmaktadır. Bu ölçütler, klinik çalışmalarda kullanılmak amacıyla geliştirilmiş olup klinik, mikrobiyolojik ve ekokardiyografik bulgulara dayanan ölçütlerdir. Duke tanı ölçütlerinde majör ölçütler, iki ayrı kan kültüründe İE ile uyumlu tipik mikroorganizmaların üremesi ve İE düşündüren ekokardiyografi bulguları, vejetasyon-apseyapay kapakta ortaya çıkan yeni kısmi ayrışmadır (1).

Sunduğumuz olguda İE tanısı, iki majör tanı ölçütü, yani birden fazla kan kültüründe *P. aeruginosa*'nın üretilmesi ve ekokardiyografide vejetasyon saptanmasıyla konuldu. Olgumuzda altta yatan damar içi ilaç bağımlılığı yoktu; üç hafta önce hastanede uygulanan mitral ve aort kapak replasmanı öyküsü olduğundan hastada sağlık bakımıyla ilişkili sol kalp endokarditi gelişmiş olabileceği düşünüldü. Kan kültüründen izole edilen *P. aeruginosa* suşu üçten fazla farklı antibiyotik grubuna dirençli olduğundan ÇİD *P. aeruginosa* olarak değerlendirildi (9).

Hastane kaynaklı *P. aeruginosa* endokarditi belirgin mortalite ve morbidite nedenidir. Tedaviye rağmen relaps oranı yüksektir. Lin ve arkadaşları (3), 27 *P. aeruginosa* endokarditi olgusunun incelendiği bir çalışmada, olguların 20 (%74)'sinin sağlık bakımıyla ilişkili infeksiyon olarak görüldüğünü, olguların 15 (%55.6)'inde cerrahi girişim gerektiğini, cerrahi girişime rağmen hastaların 5 (%33.3)'inin kaybedildiğini bildirmişlerdir. Çalışmada 9 (%33) olguda yeterli tedaviye rağmen relaps görüldüğü rapor edilmiştir. Çalışmada, toplam 27 olguda mortalite oranı %28 olarak bildirilmiştir. Tek değişkenli analizde, 60 yaş üzeri olan hastalar ve endokardit kaynağı prostetik kapak olanlarda mortalite oranı daha yüksek saptanmıştır. Sunduğumuz olgu da 60 yaşın altındaydı; ancak prostetik kapak endokarditi vardı.

P. aeruginosa'ya bağlı yapay kapak endokarditinin tedavisinde, genellikle erken cerrahi girişimle birlikte uygun antimikrobiyal tedavi gereklidir. Metallo-β-laktamaz (MBL) enzimi üreten *P. aeruginosa* suşları, aztreonam dışındaki tüm β-laktam antibiyotiklere dirençli olup önemli bir nozokomiyal patojendir. Kato ve arkadaşları (10) aort kapak replasmanıyla birlikte 6 hafta süreli siprofloksasin ve gentamisin kombinasyonuyla düzelen, MBL üreten *P. aeruginosa*'ya bağlı prostetik kapak endokarditi gelişen bir olgu bildirmişlerdir. *P. aeruginosa*'nın neden olduğu prostetik kapak endokarditi tek başına tıbbi tedaviye cevap vermez ve erken kapak replasmanı gerekebilir (10,11). Sunduğumuz olguda da uygun antimikrobiyal tedaviye rağmen yanıt alınamamış, tedavinin 5. haftasında ekokardiyografide vejetasyonun tekrarlaması üzerine cerrahi olarak vejetasyon çıkarılmış ve prostetik mitral kapak replasmanı uygulanmıştır. Hasta cerrahi ve tıbbi tedaviye rağmen tedavinin altıncı haftasında kaybedilmiştir.

Uzun ve arkadaşları (11) postoperatif erken evrede *P. aeruginosa*'ya bağlı olarak prostetik kapak endokarditi gelişen ve tekrar operasyon uygulanamayan 40 yaşında bir hastada 36 ay süreyle oral siprofloksasin tedavisiyle bakteriyemide baskılanma ve iyileşme bildirmişlerdir.

Sunduğumuz olguda farklı zamanlarda alınan kan kültüründe üreyen *P. aeruginosa* izolatlarının farklı antibiyotik duyarlılığı gösterdiği belirlenmiştir. Tedavinin beşinci haftasında alınan kan kültürlerinde üreyen *P. aeruginosa*'nın tedavi öncesiyle antibiyogramının farklı olmasının olası nedenleri, antibiyogram hatası, iki farklı suşla infeksiyon ya da tedavi altında suşun direnç kazanmasından kaynaklanabilir. Hastanın laboratuvar sonuçları geriye dönük incelenmiş, ancak antibiyotik duyarlılıklarının farklılık göstermediği belirlenmiştir. Başlangıçta kolistine duyarlı olan *P. aeruginosa* suşunda kolistin direncinin rapor edilmesinin nedenleri, otomatize sistemlerin kolistin direncini belirlemede hatalı sonuçlar vermesi veya tedavi esnasında kolistine direnç gelişmesinden kaynaklanabilir. Kolistin direncinin saptanmasında önerilen referans yöntem sıvı mikrodilüsyon yöntemidir (12,13). Kolistin için MİK değerinin belirlenmesinde VITEK® 2 (bioMérieux, Marcy l'Etoile, Fransa) sisteminin güvenilir olmadığı bildirilmiştir (13).

İzole edilen suşların aynı veya birbirinden farklı suş olup olmadığının veya yeniden infeksiyon mu geliştiğinin anlaşılabilmesi için moleküler testlerden "pulsed field gel electrophoresis" (PFGE) vb. yöntemlerle izole edilen *P. aeruginosa* suşlarında genotip tayini uygun olurdu; ancak izole edilen suşlarda moleküler yöntem uygulama imkanı olmamıştır. Bu nedenle, bu konuya tam bir açıklık getirmek mümkün olmamıştır. Bu durum sunduğumuz olgunun sınırlayıcı yanıdır.

Sonuç olarak, *P. aeruginosa*'ya bağlı prostetik kapak endokarditlerinin intrakraniyal hematom ve dalak infarktı gibi komplikasyonlarla ve persistan bakteriyemi ataklarıyla seyredebileceği, tıbbi ve cerrahi tedaviye rağmen mortal seyredebileceği akılda tutulmalıdır.

Çıkar Çatışması

Yazarlar, herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Kaynaklar

1. Şimşek-Yavuz S. İnfektif endokardit: güncel bilgiler. *Klimik Derg.* 2015; 28(2): 46-67. [CrossRef]
2. D'Agata E. Pseudomonas aeruginosa and other Pseudomonas species. *In:* Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 8th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders, 2015: 221, 2518-31.e3.
3. Lin TI, Huang YF, Liu PY, *et al.* Pseudomonas aeruginosa infective endocarditis in patients who do not use intravenous drugs: Analysis of risk factors and treatment outcomes. *J Microbiol Immunol Infect*. 2016; 49(4): 516-22. [CrossRef]
4. Duante-Mangoni E, Andini R, Agrusta F, *et al.* Infective endocarditis due to multidrug resistant gram negative bacilli: Single centre experience over 5 years. *Eur J Intern Med.* 2014; 25(7): 657-61. [CrossRef]
5. Morpeth S, Murdoch D, Cabell CH, *et al.* Non-HACEK gram-negative bacillus endocarditis. *Ann Intern Med*. 2007; 147(12): 829-35. [CrossRef]
6. Şimşek-Yavuz S, Akar AR, Aydoğdu S, *et al.* İnfektif endokarditin tanısı, tedavisi ve önlenmesi: Ulusal uzlaşı raporu. *Klimik Derg.* 2019; 32(Suppl. 1): 2-116.
7. Mahajan A, Amer M, Awan A, Tiruneh F, Gandotra C, Curry B. An invasive case of left-sided endocarditis caused by Pseudomonas aeruginosa in a patient with history of intravenous drug abuse. *Cureus*. 2017; 9(9): e1717. [CrossRef]
8. Reyes MP, Ali A, Mendes RE, Biedenbach DJ. Resurgence of Pseudomonas endocarditis in Detroit, 2006-2008. *Medicine (Baltimore)*. 2009; 88(5): 294-301. [CrossRef]
9. Falagas ME, Karageorgopoulos DE. Pandrug resistance (PDR), extensive drug resistance (XDR), and multidrug resistance (MDR) among Gram-negative bacilli: need for international harmonization in terminology. *Clin Infect Dis*. 2008; 46(7): 1121-2. [CrossRef]
10. Kato Y, Ohashi H, Tsutsumi Y, Murakami T, Takahashi Y. Prosthetic valve endocarditis caused by metallo-beta-lactamase-producing Pseudomonas aeruginosa. *J Card Surg*. 2009; 24(3): 347-9. [CrossRef]
11. Uzun O, Akalin HE, Unal S, Demircin M, Yorgancioglu AC, Ugurlu B. Long-term oral ciprofloxacin in the treatment of prosthetic valve endocarditis due to Pseudomonas aeruginosa. *Scand J Infect Dis*. 1992; 24(6): 797-800. [CrossRef]
12. Asar L, Pfefferle S, Lütgehetmann M, *et al.* Influence of local epidemiology on the performance of common colistin drug susceptibility testing methods. *PLoS One*. 2019; 14(6): e0217468. [CrossRef]
13. Lai CC, Chen YS, Lee NY, *et al.* Susceptibility rates of clinically important bacteria collected from intensive care units against colistin, carbapenems, and other comparative agents: results from Surveillance of Multicenter Antimicrobial Resistance in Taiwan (SMART). *Infect Drug Resist*. 2019; 12: 627-40. [CrossRef]